

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 498 183

A1

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(21)

N° 82 01032

(54) Nouveaux dérivés d'acides guanidinocyclonexanecarboxyliques, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 C 129/12; A 61 K 31/215;
C 07 D 209/08, 215/32, 311/04.

(22) Date de dépôt..... 22 janvier 1982.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Japon, 22 janvier 1981, n° 56-7283, 56-7284 et 56-7286; 29 janvier 1981, n° 56-10831 et 56-10832.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 29 du 23-7-1982.

(71) Déposant : NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD, société de droit japonais, résidant au Japon.

(72) Invention de : Mutsumi Muramatsu, Toshio Satoh, Hiroyasu Sekine, Atsushi Tendo, Yoshio Kikawa et Kaname Kondo.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Malemont,
42, av. du Président Wilson, 75116 Paris.

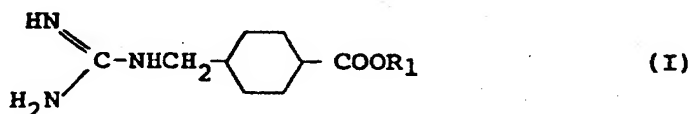
La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'acides guanidino-cyclohexanecarboxyliques et un procédé de préparation de ces dérivés.

A. Okano et coll. ont signalé que les acides 4-guanidinométhylcyclohexanecarboxyliques font preuve de légers effets anti-plasmine [J. Med. Chem. Vol. 15 n°3, 247 (1972)] . M. Muramatsu et T. Satoh, deux des auteurs de la présente invention et certains autres chercheurs ont constaté que les esters des acides 4-guanidinométhylcyclohexanecarboxyliques ont des effets inhibiteurs sur les protéases de sérine et aussi des effets anti-ulcères (voir demande de brevet français n° 80 20 263).

La présente invention a pour but principal de fournir de nouveaux dérivés d'acides guanidinocyclohexanecarboxyliques qui font preuve d'effets inhibiteurs importants sur les protéases de sérine et également d'effets anti-allergiques.

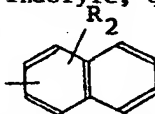
L'invention vise également à fournir un procédé de préparation de ces nouveaux dérivés d'acides guanidinocyclohexanecarboxyliques.

Pour réaliser les objectifs indiqués ainsi que d'autres, la Demanderesse a conçu des composés de formule :



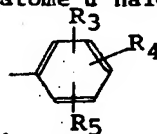
dans laquelle R_1 représente :

- un radical indanyle, indolyle, quinolyle ou chromonyle ;
- un groupe de formule



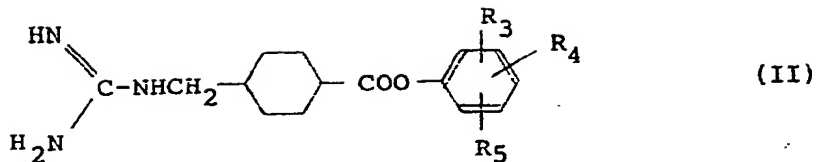
dans laquelle R_2 représente un atome d'halogène ou un radical nitro ; ou

- un groupe de formule



dans laquelle R_3 est un atome d'halogène, un radical alkyle, nitro, cyano, acétamino, aminosulfonyl, benzoyle, phénoxy ou trifluorométhyle, R_4 représente un atome d'halogène ou un radical alkyle, et R_5 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkyle.

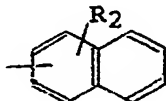
Ces dérivés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables possèdent d'excellents effets inhibiteurs sur les protéases de sérine et des effets anti-allergiques. En particulier, les composés de formule :



dans laquelle R_3 , R_4 et R_5 sont tels que définis ci-dessus, possèdent d'excellents effets anti-allergiques.

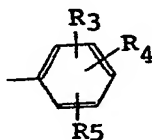
10 Les radicaux esters des composés selon l'invention, symbolisés par R_1 dans la formule (I) peuvent être :

- un radical indanyle, indolyle, quinolyle ou chromonyle ;
- un groupe de formule



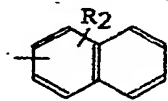
dans laquelle R_2 représente un atome d'halogène ou un groupe nitro ou ;

- un groupe de formule

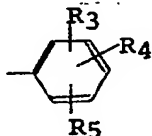


dans laquelle R_3 représente un atome d'halogène ou un radical alkyle, nitro, cyano, acétamino, aminosulfonyl, benzoyl, phénoxy ou trifluorométhyle .

Des groupes appropriés de formule



30 sont notamment des groupes 4-chloro- α -naphtyle et 4-nitro- α -naphtyle. Parmi les groupes appropriés de formule



on citera notamment les radicaux chlorophényle, bromophényle, iodophényle, méthylphényle, éthylphényle, propylphényle, butylphényle, t-butylphényle, nitrophényle, cyanophényle, acétaminophényle, aminosulfonylphényle, benzoylphényle, phénoxyphényle, trifluorométhylphényle, 4-chloro-2-isopropyl-5-méthylphényle 2-isopropyl-5-méthylphényle, 2,4-dichlorophényle, 2,4,6-trichlorophényle, et similaires.

Les composés de formule (I) peuvent être des isomères cis ou trans. On

préfère les isomères trans.

Les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés sont les sels d'addition d'acide, obtenus avec l'acide chlorhydrique, sulfurique, phosphorique, bromhydrique, acétique, lactique, maléique, fumarique, tartrique, citrique, méthanesulfonique, p-toluènesulfonique, etc.

Conformément à l'invention, les composés de formule (I), sont obtenus en faisant réagir un acide 4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique ou un dérivé réactif de celui-ci, avec un composé de formule :



dans laquelle R_1 a la même signification que ci-dessus ou avec un dérivé réactif de ce composé de formule (III).

Parmi les dérivés réactifs appropriés d'acide 4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique, on peut citer les halogénures acides comme par exemple le chlorure, le bromure ou un autre halogénure de l'acide, ainsi que les anhydrides mixtes en utilisant du chloroformiate d'éthyle. Parmi les dérivés réactifs des composés de formule (III), on peut citer les disulfites tels que le bis-(4-chlorophényl) sulfite et le bis-(4-t-butylphényl)sulfite.

La réaction de l'acide 4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique avec le disulfite du composé de formule (III) se fait sous agitation, à température ambiante, pendant 1 à 20 heures. Parmi les solvants qu'on peut utiliser pour cette réaction, il convient de citer le diméthylformamide, le diméthylacétamide, la pyridine etc. La réaction du dérivé réactif d'acide 4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique avec le composé de formule (III) se fait sous agitation à une température comprise entre la température ambiante et le point d'ébullition du solvant. Les solvants utilisables sont notamment le diméthylformamide, le diméthylacétamide, la pyridine, le dichlorométhane, le dichloréthane, le chloroforme, l'acétonitrile et similaires. Il est parfois recommandé d'utiliser un agent de fixation d'acide tel que, par exemple, la triéthylamine, la diméthylaniline ou la pyridine.

Quand on fait réagir l'acide 4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique directement sans conversion en un intermédiaire réactif, il est préférable d'effectuer la réaction en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide, par exemple le dicyclohexylcarbodiimide, ou un acide de lewis tel que l'oxychlorure phosphoreux ou le trifluorure de bore. On effectue la réaction en présence d'un solvant tel que le toluène, le xylène, le diméthylformamide, l'un des solvants énumérés plus haut ou un mélange de tels solvants, à une température comprise entre la température ambiante et le point d'ébullition du solvant.

Les composés ainsi obtenus répondant à la formule (I) possèdent une excellente activité pharmacologique. Plus précisément, il font preuve d'excellents effets inhibiteurs sur les protéases de sérine telles que la trypsine, la chymotrypsine, la thrombine et l'urokinase. Les composés possèdent également d'excellents effets anti-allergiques et on a constaté qu'ils inhibent fortement la libération de l'histamine par les mastocytes provoquée par le composé 48/80. En outre, ces composés s'opposent efficacement au choc anaphylactique et à l'asthme expérimental chez les cobayes.

Inhibition de diverses protéases de sérine

On a déterminé par la méthode d'hesterin modifiée par Roberts, les effets inhibiteurs de l'activité hydrolytique sur l'ester méthylique de la N^{α} -tosyl-L-arginine (qu'on abrège TAME), de la trypsine, de la plasmine, de la kallikréine de plasma et de la thrombine. On a déterminé par la méthode d'hesterin l'inhibition de l'activité hydrolytique de l'ester éthylique de la N^{α} -benzoyl-L-arginine (qu'on abrège BAEe), de la kallikréine de pancréas après incubation à 37°C pendant 30 minutes dans un tampon de borate 0,1 M à pH 8,0. On a déterminé les effets inhibiteurs sur l'urokinase par la méthode à l'acide chromotropique après incubation de 60 ui d'urokinase avec 10mM d'ester méthylique d'acétylglycyl-L-lysine (qu'on abrège AGLMe) à 37°C pendant 30 minutes dans un tampon phosphate 0,06 M, pH 7,5, contenant NaCl 0,09M. L'inhibition de chymotrypsine a été déterminée par la méthode d'Hesterin après incubation avec 15mM d'ester éthylique de N^{α} -acétyl-L-tyrosine (qu'on abrège ATE) pendant 30 minutes à 37°C dans un tampon de borate 0,1 M à pH 8,0.

TABEAU 1
Inhibition de diverses protéases de sérine

Composé testé	Concentration pour 50% d'inhibition (CI ₅₀ , M)						
	Trypsine	Chymotrypsine	Plasmine	Kallikréine du pancréas	Kallikréine du plasma	Thrombine	Urokinase
Composé 2	1,7x10 ⁻⁴	9,7x10 ⁻⁵	2,6x10 ⁻⁴	6,2x10 ⁻⁵	1,5x10 ⁻⁴	2,5x10 ⁻⁴	3,6x10 ⁻⁵
3		7,0x10 ⁻⁵		3,2x10 ⁻⁴			2,6x10 ⁻⁴
5	3,9x10 ⁻⁴	1,2x10 ⁻⁵		9,0x10 ⁻⁵	3,0x10 ⁻⁴	1,6x10 ⁻⁴	1,6x10 ⁻⁴
6	2,6x10 ⁻⁴			1,5x10 ⁻⁴		1,8x10 ⁻⁴	
13			4,0x10 ⁻⁴	4,0x10 ⁻⁴			3,0x10 ⁻⁵
14	1,9x10 ⁻⁴	1,0x10 ⁻⁴	4,0x10 ⁻⁴	1,3x10 ⁻⁴		2,4x10 ⁻⁴	
15	9,0x10 ⁻⁵	2,8x10 ⁻⁶		2,5x10 ⁻⁵	3,0x10 ⁻⁴	9,5x10 ⁻⁵	3,1x10 ⁻⁵
21			2,0x10 ⁻⁴	3,0x10 ⁻⁵			1,1x10 ⁻⁴
24		6,0x10 ⁻⁶		2,0x10 ⁻⁵		2,3x10 ⁻⁴	5,0x10 ⁻⁵

Note : Les numéros des composés désignent les exemples correspondants qui seront donnés plus loin.

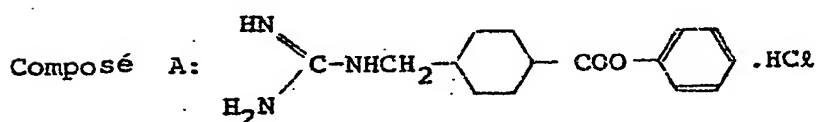
Effets sur la libération d'histamine par les mastocytes sous l'action du composé 48/80

On a dosé l'histamine libérée, par titrage fluorométrique comme suit : on a mélangé 1,5 ml d'une suspension de mastocytes ($3,5 \times 10^5$ /ml) avec 1 ml d'une solution physiologique contenant chaque échantillon testé et on a incubé le mélange résultant pendant 7 minutes à 37°C, puis on a ajouté 1 ml du composé 48/80 ($3,5 \mu\text{g/ml}$). Après incubation pendant 20 minutes à 37°C, on a refroidi la suspension à 4°C et on a dosé l'histamine libérée comme décrit par Shore et coll. On a constaté que tous les échantillons examinés ne provoquent aucune perturbation du titrage fluorométrique.

TABLEAU 2

Effets sur la libération d'histamine par les mastocytes sous l'action du composé 48/80

Composé testé	Conc. du composé testé	Inhibition de la libération d'histamine
Composé 2	10 $\mu\text{g/ml}$	46,7%
7	10	18,4
14	10	38,8
23	10	12,7
28	10	60,9
29	10	20,6
Composé A	10	5,0
DSCG	10	10,0



(Chlorure de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de phényle : Composé décrit dans la demande de brevet français n° 80 20263)

DSCG : chromoglycate disodique

On sait que le DSCG possède des effets inhibiteurs sur la libération d'histamine par les mastocytes [Life Sciences, Vol. 10, 805 - 812 (1971) et Internal Medicine, Vol. 42 (6), 933 (1978)], et en conséquence on utilise ce composé comme agent anti-allergique. Cependant les effets inhibiteurs des composés selon l'invention sur la libération d'histamine par les mastocytes sont plus importants que ceux du DSCG.

Anaphylaxie cutanée passive

On a injecté par voie sous-cutanée de l'albumine anti-oeuf (sérum d'albumine anti-oeuf de rat) diluée par une solution saline (0,05 ml) dans le dos d'un rat. 48 heures plus tard, on a injecté par voie intraveineuse au rat

l'albumine d'oeuf et le bleu d'Evans dissous dans une solution saline (10 mg d'albumine d'oeuf et 5 mg/ml de bleu d'Evans) à raison de 2,5 ml/kg. 45 minutes après, on a tué le rat, on l'a fait saigner et on l'a écorché, après quoi on a mesuré la surface (mm^2) imprégnée par le colorant. On a administré des échantillons testés per os 1 heure avant l'injection de l'antigène.

TABLEAU 3

Anaphylaxie cutanée passive (Taux de dilution de l'antigène : x 32)

10.	Composé testé	Dose	Inhibition
	Composé 2	125 mg/kg, p.o.	91,16 %

Réaction Schultz-Dale

On a sensibilisé des cobayes mâles avec de l'albumine de sérum bovin par la méthode à l'adjuvant complet de Freund. Après 10 jours on a sensibilisé une nouvelle fois les animaux comme indiqué précédemment. Deux semaines plus tard, on a prélevé l'iléon de chaque cobaye sensibilisé et on l'a utilisé pour expérimentation. On a installé l'iléon dans un gros tube contenant chaque échantillon testé et on a ajouté 500 microgrammes d'albumine de sérum bovin. On a déterminé la contraction de l'iléon.

TABLEAU 4

Effets sur la réaction de Schlutz-Dale

25	Conc. finale du Composé testé	Inhibition de la concentration (%)	
		50 $\mu\text{g/ml}$	25 $\mu\text{g/ml}$
	Composé 2	100	64,3
30	3	100	83,3
	10	100	100
	28	100	80
35	Composé A	0	0

Détermination de l'action anti-acétylcholine et anti-histamine

On a étudié les effets anti-acétylcholine et anti-histamine des composés selon l'invention sur les iléons des cobayes par la méthode usuelle.

Anaphylaxie systémique active chez les souris

On a mélangé 10 mg d'albumine d'oeuf avec 10 ml de vaccin Bordetella pertusis (Takeda Chemical Industries, Ltd.) et on a injecté le mélange par voie i.p. à des souris à raison de 10 ml/kg. 22 jours plus tard, on a provoqué l'anaphylaxie systémique active par injection intra-veineuse d'albumine d'oeuf en dissolution dans une solution saline à raison de 3 mg/10 ml/kg. On a administré par voie orale l'échantillon à tester en suspension dans de la gomme arabique à 5 %, aux souris sensibilisées une heure avant l'attaque par l'antigène. 24 heures après l'attaque par l'antigène, on a compté le nombre de souris qui ont survécu.

TABLEAU 5Effets anti-acétylcholine et anti-histamine

Conc. finale du composé Composé testé	Effet anti- acétylcholine - inhibition de la contraction (%)		Effet anti- histamine - inhibition de la contraction (%)	
	50 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	25 µg/ml
Composé 2	100	96	96,5	82
3	100	100	100	98
10	100	89,8	100	100
28	76	68	100	99,7
29	80	52	-	-
Composé A	-	-	100	100
DSCG	-	-	0	0

TABLEAU 6

Anaphylaxie systémique active chez les souris

Composé testé	Survivance après 24 h. (5 souris)		
	500 mg/kg	250 mg/kg	100 mg/kg
Composé 2	4	2	2

Tous les animaux (5 souris) du groupe témoin sont morts.

Asthme expérimental chez les cobayes sensibilisés

On a sensibilisé par voie passive des cobayes mâles Hartley pesant chacun 300 à 350 g par une injection intraveineuse de sérum d'albumine anti-oeuf de lapin (0,5 ml/kg). 24 heures après la sensibilisation passive, on a placé les cobayes dans une chambre pour test d'inhalation dans laquelle on a introduit en continu pendant 900 secondes un brouillard d'une solution à 2 % d'albumine d'oeuf. On a administré par voie orale l'échantillon à tester en suspension dans la gomme arabique à 5 %, une heure avant l'attaque par l'antigène. On a mesuré le temps de préconvulsion.

On a également effectué une estimation de l'asthme expérimental sur des cobayes sensibilisés par voie active comme suit : on a sensibilisé des cobayes mâles Hartley pesant chacun 300 à 350 g (par injection sous-cutanée dans la région inguinale) avec une solution d'albumine d'oeuf (1 mg/ml) émulsionnée avec un volume d'adjuvant complet de Freund (5 mg/kg de poids corporel). Dix jours plus tard on a injecté l'émulsion par voie sous-cutanée dans l'aisselle. Au 26^{ème} jour après la première sensibilisation, on a soumis les animaux aux essais effectués de la même façon que pour les animaux sensibilisés par voie passive. Les résultats apparaissent dans les tableaux 5 et 8.

TABLEAU 7

Prévention de l'asthme expérimental chez les cobayes sensibilisés par voie passive

Composé testé	Temps pour provoquer la chute (sec.)
Témoins (12 animaux)	<u>110</u> , <u>127</u> , <u>135</u> , <u>162</u> , <u>116</u> , <u>139</u> , <u>153</u> , <u>172</u> , <u>127</u> , <u>136</u> , <u>194</u> , >900
Composé 2 (500 mg/kg (10 animaux)	<u>58</u> , <u>142</u> , <u>191</u> , >900, >900, >900, >900, >900, >900, >900

— Mort dans les 15 minutes

--- Récupère dans les 15 minutes après la chute.

TABLEAU 8

Prévention de l'asthme expérimental chez les cobayes sensibilisés par
voie active

Composé testé	Temps pour provoquer la chute (sec.)
Témoins	271, 299, 349, 277, 230, 412
Composé 2	
500 mg/kg	768, >900, >900, >900, >900
250	632, >900, >900, >900, >900
125	699, >900, >900, >900, >900

— Mort dans les 15 minutes.

On étudie ci-dessous la toxicité d'un composé représentatif selon l'invention.

Toxicité aiguë

On a utilisé des souris de souche ICR normale (femelles : 22 g, mâles : 24 g) ou des rats de la souche Wister (femelles : 90 g, mâles 95 g). On a administré par voie orale un composé à tester à l'aide d'une sonde gastrique. On a observé les animaux pendant 7 jours. On a calculé les valeurs DL₅₀ par la méthode de Litchfield-Wilcoxon. Les résultats apparaissent dans le tableau 9.

TABLEAU 9

Composé testé	DL ₅₀ (mg/kg)			
	Souris		Rat	
	Femelle	Mâle	Femelle	Mâle
Composé 2	7300	5400	10800	1100

On peut administrer les composés selon l'invention dans des conditions satisfaisantes aussi bien par voie orale que par voie parentérale. Inutile de dire que la voie orale est de loin préférable et qu'on peut utiliser dans ce but des gélules, des comprimés, une poudre ou des granulés. Pour obtenir les formes dosées, on mélange les composés actifs avec au moins un diluant inerte tel que le lactose, l'amidon de maïs ou une cellule cristalline ; un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ; un liant tel que l'hydroxypropylcellulose ; un colorant ; un agent d'aromatisation ; un édulcorant ; et des agents analogues.

La dose des composés selon l'invention dans des compositions variées

utilisées est variable . Il est cependant nécessaire que la quantité du composé soit suffisante pour permettre l'obtention de deux formes dosées appropriées. La dose choisie dépend de l'effet thérapeutique désiré, de la voie d'administration et de la durée du traitement. En général la dose se situe

5 entre 30 et 900 mg/jour.

Les exemples suivants, dans lesquels toutes les proportions sont en poids sauf stipulation contraire, servent à illustrer l'invention sans aucunement en limiter la portée.

10 EXEMPLE 1

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 2'-méthylphényle.

On met en suspension dans 100 ml de pyridine anhydre un mélange de 5,9 g de chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique, 3,24 g d'o-crésol et 6,2 g de dicyclohexylcarbodiimide et on fait réagir la

15 suspension obtenue à température ambiante pendant 14 jours. Une fois la réaction terminée, on élimine les matières insolubles éventuelles par filtration et on évapore le filtrat à siccité. On ajoute de l'éther au résidu, on décante le mélange, on lave à deux reprises avec du toluène, puis on élimine le toluène

20 et on recristallise dans l'isopropanol les cristaux obtenus ce qui donne 2,64 g (rendement 32 %) du composé attendu, sous forme de cristaux incolores dont le point de fusion est de 157-159°C.

IR $\sqrt{\text{KBr}}$ max cm^{-1} : 1748 (C=O)

25 EXEMPLE 2

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 4'-t-butylphényle

On met en suspension dans une solution de 61 ml de pyridine anhydre et de diméthylformamide anhydre un mélange de 9,4 g d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique, 7,2g de p-t-butylphénol et 10,0 g de dicyclohexylcarbodiimide, puis on agite la suspension obtenue à température ambiante pendant 24 heures et on élimine le solvant sous pression réduite. On ajoute au résidu

30 240 ml d'acide chlorhydrique 0,1N et on agite le mélange à température ambiante pendant une heure, puis on élimine par filtration les matières insolubles éventuelles et on lave avec de l'acétate d'éthyle. On combine le filtrat et la liqueur de lavage et on agite pour obtenir une couche aqueuse. Après séparation par filtration de la couche aqueuse, on évapore le filtrat sous pression réduite, on refroidit le résidu et on obtient des cristaux qu'on lave avec

35

de l'éther et qu'on recritallise dans un mélange d'éthanol et d'éther pour obtenir 10,3 g (rendement 70 %) du composé attendu sous forme de cristaux incolores dont le point de fusion est de 189-196°C. On recristallise à nouveau ces cristaux dans un mélange d'éthanol et d'éther et on obtient des cristaux incolores ayant un point de fusion de 208-210°C.

IR $\overset{\text{KBr}}{\underset{\text{max}}{\vee}}$ cm^{-1} : 1750 (C=O)

RMN (CD_3OD) δ : 0,60 - 2,80 (10 H, m, protons de cyclohexane)
 1,38 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)
 3,20 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{N}$)
 7,20 - 7,90 (4H, m, protons aromatiques)

EXEMPLE 3

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 4'-méthylphényle.

On agite à température ambiante pendant 16 heures un mélange de 8,9 g de sulfite de bis (p-méthylphényle), obtenu à partir de p-méthylphénol et de chlorure de thionyle, 2,0 g de chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique, 18 ml de diméthylformamide anhydre et 9 ml de pyridine anhydre. Une fois la réaction terminée, on élimine le solvant sous pression réduite, on ajoute de l'éther diéthylique au résidu pour obtenir des cristaux qu'on lave avec de l'éther diéthylique puis de l'acétate d'éthyle et qu'on recristallise dans un mélange de méthanol et d'éther diéthylique pour obtenir 1,93 g (rendement 69,9 %) du composé attendu, sous forme de cristaux incolores dont le point de fusion est de 151-153°C.

IR $\overset{\text{KBr}}{\underset{\text{max}}{\vee}}$ cm^{-1} : 1639, 1663, 1742

RMN (CD_3OD) δ : 0,78 - 2,55 (10H, m, protons de cyclohexane)
 2,29 (3H, s, CH_3)
 3,05 (2H, d, $\text{N}-\text{CH}_2-$)
 6,72 - 7,46 (4H, m, protons aromatiques)

EXEMPLE 4

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 4'-éthylphényle.

On ajoute un mélange de 2,35 g de chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique, 2,47 g de dicyclohexylcarbodiimide et 1,46 g de p-éthylphénol à un mélange de 30 ml de pyridine anhydre et 10 ml de dicyclohexylcarbodiimide anhydre, puis on agite le mélange résultant à 30°C

pendant deux jours. Après filtration, on lave le précipité avec 10 ml de pyridine, on combine le filtrat et la liqueur de lavage et on évapore le solvant. On lave le résidu avec de l'éther puis de l'acétate d'éthyle et on extrait avec 20 ml d'acétone. A la couche acétonique on ajoute de l'éther pour obtenir des cristaux. On recristallise les cristaux dans un mélange de méthanol et d'éther et on obtient 410 mg du composé attendu, sous forme de cristaux incolores ayant un point de fusion de 137-139°C.

$$\text{IR} \left\{ \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right. \text{cm}^{-1} : 1750$$

EXEMPLE 5

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 2'-chlorophényle.

On agite à température ambiante pendant 4 jours un mélange de 1,18 g de chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique, 1,24 g de dicyclohexylcarbodiimide, 0,77 g d'o-chlorophénol et 20 ml de pyridine anhydre. On élimine le précipité du mélange de réaction par filtration. On évapore le filtrat et on ajoute au résidu 10 ml de dioxanne pour obtenir des cristaux. On recristallise les cristaux dans l'isopropanol et on obtient 1,27 g (rendement 70 %) du composé attendu, sous forme de cristaux incolores ayant un point de fusion de 157-158°C.

$$\text{IR} \left\{ \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right. \text{cm}^{-1} : 1723$$

EXEMPLE 6

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 4'-bromophényle

On agite à température ambiante pendant deux jours un mélange de 1,18 g de chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique, 1,24 g de dicyclohexylcarbodiimide, 1,04 g de 4-bromophénol et 20 ml de pyridine anhydre. On élimine le précipité du mélange de réaction par filtration, on évapore le filtrat et on ajoute au résidu 10 ml d'acétone pour obtenir des cristaux qu'on recristallise dans l'isopropanol pour obtenir ainsi 1,06 g (rendement 52 %) du composé attendu, sous forme de cristaux incolores dont le point de fusion est de 165-166°C.

$$\text{IR} \left\{ \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right. \text{cm}^{-1} : 1735 (\text{C=O})$$

EXEMPLE 7

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de

4'-iodophényle.

On agite à température ambiante pendant 17 heures un mélange de 10,7 g de chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique, 10 g de p-iodophénol, 9,4 g de dicyclohexylcarbodiimide et 100 ml de pyridine anhydre. Après élimination des matières insolubles par filtration, on évapore la pyridine sous pression réduite. Au résidu on ajoute 300 ml d'acide chlorhydrique 0,1N et on obtient une substance blanche qu'on lave avec de l'acétate d'éthyle chaud et qu'on dissout dans du méthanol. Après élimination des matières insolubles éventuelles par filtration avec refroidissement, on ajoute de l'éther à la solution méthanolique et on obtient 10 g (rendement 50,3 %) du composé attendu, sous forme de cristaux incolores ayant un point de fusion de 195-197°C.

IR $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} : 1740 (C=O)

RMN (CD_3OD , CDCl_3) δ : 0,96 - 2,70 (10H, m, protons de cyclohexane)
3,06 (2H, d, J=Hz, $-\text{CH}_2-$)
6,80 - 7,80 (4H, m, protons aromatiques)

EXEMPLE 8Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 2', 4', 6'-trichlorophényle.

On agite à température ambiante pendant 17 heures un mélange de 5 g de chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique, 4,2 g de 2,4,6-trichlorophénol, 4,4 g de dicyclohexylcarbodiimide et 50 ml de pyridine anhydre. Après élimination des matières insolubles éventuelles par filtration, on évapore la pyridine sous pression réduite. A la substance huileuse obtenue, on ajoute de l'acétate d'éthyle et on obtient une substance jaune pâle qu'on dissout dans du chloroforme chaud. Après élimination par filtration des matières insolubles éventuelles, on refroidit la solution et on obtient un précipité incolore qu'on lave avec du chloroforme froid et ensuite avec de l'éther pour obtenir 4 g (rendement 45,5 %) du composé attendu, sous forme d'une poudre incolore dont le point de fusion est de 151-155°C.

IR $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} : 1760 (C=O)

RMN (CD_3OD) δ : 1,00 - 2,90 (10H, m, protons de cyclohexane)
3,10 (2H, d, J=7Hz, $-\text{CH}_2-$)
7,52 (2H, s, protons aromatiques)

EXEMPLE 9Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 2', 4'-dichlorophényle.

15

On ajoute 1 g de sulfite de bis (2,4-dichlorophényle) et 5 ml de pyridine anhydre à un mélange de 3 g d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxlique et 15 ml de diméthylformamide sec avec refroidissement dans un bain d'eau, puis on agite pendant deux heures, élimine le solvant, lave le résidu avec de l'éther pour obtenir une substance gommeuse qu'on dissout dans 30 ml de méthanol. On traite la solution avec du charbon et évapore la solution résultante à siccité sous pression réduite. On ajoute au résidu de l'éther et 20 ml d'acétone et on agite pour cristalliser. On récupère les cristaux par filtration et on les lave avec une petite quantité d'acétone, puis avec de l'éther diéthylique et on obtient 2,7 g (rendement 56 %) du composé attendu, sous forme d'une poudre incolore dont le point de fusion est de 133-138°C.

IR KBr cm^{-1} : 1760
 RMN (CD_3OD) δ : 0,84 - 2,80 (10H, m, protons de cyclohexane)
 2,96 - 3,16 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{N}$)
 7,00 - 7,52 (3H, m, protons aromatiques)

EXEMPLE 10Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 4'-chlorophényle.

On agite à température ambiante pendant une heure dans une solution de 18 ml de diméthylformamide anhydre et 9 ml de pyridine anhydre, un mélange de 2,0 g de chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique et 8,5 g de sulfite de bis (p-chlorophényle) qu'on obtient à partir du p-chlorophénol et du chlorure de thionyle. On élimine le solvant sous pression réduite et lave le résidu avec de l'éther diéthylique pour donner des cristaux qu'on lave avec de l'éther diéthylique puis de l'acétate d'éthyle, on recristallise ensuite en cristaux dans un mélange de méthanol et d'éther diéthylique pour obtenir 1,77 g (rendement 60,2 %) du composé attendu, sous forme de cristaux incolores dont le point de fusion est de 163-165°C.

IR KBr cm^{-1} : 1747
 RMN (CD_3OD) δ : 0,81 - 2,88 (10H, m, protons de cyclohexane)
 3,26 (2H, d, $\text{N}-\text{CH}_2-$)
 7,28 - 7,99 (4H, m, protons aromatiques)

EXEMPLE 11Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 4'-chlorophényle

On agite à 30°C pendant trois jours un mélange de 2,35 g de chlorhy-

drate d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique, 2,47 g de dicyclohexylecarbodiimide, 1,54 g de p-chlorophénol et 50 ml de pyridine anhydre. Après filtration, on lave le précipité avec 10 ml de pyridine, combine le filtrat et la liqueur de lavage et évapore. On ajoute au résidu 5 ml d'eau froide et on élimine le précipité formé par filtration. On évapore le filtrat sous pression réduite et on lave le résidu avec de l'éther puis de l'acétate d'éthyle. On ajoute au résidu de l'acétone chaud et on refroidit la solution pour obtenir des cristaux qu'on recristallise dans un mélange de méthanol et d'éther pour obtenir le composé attendu.

EXEMPLE 12

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 2', 4'-diméthylphényle.

On agite à 30°C pendant 4 jours un mélange de 5,9 g de chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique, 6,18 g de dicyclohexylcarbodiimide, 3,66 g de 2,4-diméthylphénol et 100 ml de pyridine anhydre, puis on élimine les matières insolubles éventuelles par filtration, concentre le filtrat sous pression réduite, lave le résidu avec de l'éther puis de l'acétate d'éthyle et ajoute du benzène au résidu ainsi obtenu, après quoi on agite la solution aux fins de cristallisation. On recristallise les cristaux obtenus, dans un mélange d'isopropanol et d'acétate d'éthyle et on obtient 6,22 g (rendement 73 %) du composé attendu, sous forme de cristaux incolores ayant un point de fusion de 151-153°C

$$\text{IR} \left(\begin{array}{c} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right) \text{cm}^{-1} : 1745 \quad (\text{C=O})$$

EXEMPLE 13

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 2'-isopropyl-5'-méthylphényle.

On agite à température ambiante pendant 36 heures un mélange de 10,0 g de chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique, 6,4 g de thymol, 8,75 g de dicyclohexylcarbodiimide et 100 ml de pyridine anhydre. Après élimination des matières insolubles éventuelles, on concentre le filtrat sous pression réduite, on ajoute 200 ml d'acide chlorhydrique 0,1N au résidu avec refroidissement et on agite à température ambiante pendant 12 heures. Après élimination du précipité par filtration, on ajoute un peu d'eau au filtrat et on laisse le mélange au repos pour obtenir des cristaux blancs. On dissout les cristaux dans du méthanol, sépare le précipité par filtration, évapore le filtrat, ajoute de l'eau au résidu et obtient des cristaux blancs qu'on recristallise dans un mélange d'eau et de méthanol pour obtenir 6,0 g du

composé attendu, sous forme de cristaux incolores dont le point de fusion est de 158-160°C.

IR $\left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{cm}^{-1} \\ \text{max} \end{array} \right\} : 1730 \text{ (C=O)}$

RMN (CD_3OD) δ : 1,15 (6H, d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)
 0,91 - 2,36 (10H, m, protons de cyclohexane)
 2,27 (3H, s, CH_3)
 2,95 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

10 EXEMPLE 14

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 2'-isopropyl-4'-chloro-5'-méthylphényle.

On met en suspension dans 100 ml de pyridine anhydre un mélange de 10 g de chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique, 7,83 g de 2-isopropyl-4-chloro-5-méthylphénol et 8,75 g de dicyclohexylcarbodiimide, puis on agite la suspension à température ambiante pendant 14 heures, élimine les matières insolubles éventuelles et lave le précipité avec de la pyridine. On combine le filtrat et la liqueur de lavage, élimine le solvant, ajoute au résidu 200 ml d'acide chlorhydrique 0,1N et agite le mélange pendant 30 minutes pour obtenir des cristaux. On lave les cristaux avec de l'eau, de l'acétate d'éthyle, du benzène puis de l'éther. On dissout les cristaux dans l'isopropanol et on élimine par filtration les matières insolubles éventuelles. On évapore le filtrat et on ajoute de l'éther isopropylique au résidu. On laisse la solution au repos à 3°C pour obtenir des cristaux qu'on recristallise dans un mélange d'isopropanol et d'éther isopropylique ce qui donne 5 g du composé attendu, sous forme de cristaux incolores dont le point de fusion est de 185-187°C.

IR $\left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{cm}^{-1} \\ \text{max} \end{array} \right\} : 1735 \text{ (C=O)}$

30 EXEMPLE 15

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 4'-nitrophényle.

On met en suspension dans 100 ml de pyridine anhydre un mélange de 5,0 g de chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique, 6,18 g de dicyclohexylcarbodiimide et 6,95 g de p-nitrophénol, puis on agite la suspension à température ambiante pendant 40 heures. Après élimination des matières insolubles, on évapore le filtrat, ajoute de l'acétone au résidu et élimine par filtration les matières insolubles éventuelles. On élimine l'acétone et

ajoute de l'acétate d'éthyle au résidu pour déposer des cristaux qu'on recristallise dans l'isopropanol pour obtenir 1,9 g (rendement 25 %) du composé indiqué attendu, sous forme de cristaux incolores dont le point de fusion est d'environ 155°C.

$$\text{IR } \overset{\text{KBr}}{\underset{\text{max}}{\vee}} \text{ cm}^{-1} : 1760 \text{ (C=O)}$$

EXEMPLE 16Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 4'-acétaminophényle.

On met en suspension dans 30 ml de pyridine sèche un mélange de 1,17 g de chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique, 1,13 g de dicyclohexylcarbodiimide et 0,83 g de p-acétaminophénol et on agite la suspension résultante à 30°C pendant 15 jours. On sépare par filtration les cristaux déposés et on les met en suspension dans environ 10 ml d'eau froide. On élimine les matières insolubles éventuelles, on évapore le filtrat et obtient des cristaux incolores qu'on recristallise dans un mélange d'isopropanol et d'acétate d'éthyle, ce qui donne 495 mg (rendement 27,2 %) du composé attendu, sous forme de cristaux incolores ayant un point de fusion de 223-224°C.

$$\text{IR } \overset{\text{KBr}}{\underset{\text{max}}{\vee}} \text{ cm}^{-1} : 1755 \text{ (C=O)}$$

EXEMPLE 17Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 4'-benzoylphényle.

On met en suspension dans 20 ml de pyridine anhydre un mélange de 1,18 g de chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique, 1,24 g de dicyclohexylcarbodiimide et 1,18 g de 4-hydroxybenzophénone et on agite la suspension à température ambiante pendant 9 jours, puis on élimine les matières insolubles, évapore le filtrat, lave le résidu avec du benzène, sèche, ajoute de l'acétone au résidu pour déposer des cristaux et recristallise ces cristaux dans de l'isopropanol pour obtenir 442 mg (rendement 21 %) du composé attendu, sous forme de cristaux incolores dont le point de fusion est de 199-200°C.

$$\text{IR } \overset{\text{KBr}}{\underset{\text{max}}{\vee}} \text{ cm}^{-1} : 1755 \text{ (C=O)}$$

EXEMPLE 18Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 4'-aminosulfonylphényle.

On met en suspension dans 100 ml de pyridine anhydre un mélange de 5,90 g de chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique, 6,18 g de dicyclohexylcarbodiimide et 5,19 g de p-phénol-sulfonamide, on agite la suspension à 30°C pendant 12 jours, élimine les matières insolubles, évapore le filtrat, ajoute de l'acétate d'éthyle au résidu, agite le mélange puis le laisse au repos. On ajoute de l'acétate d'éthyle au résidu obtenu par décantation. On recristallise les cristaux dans un mélange d'éthanol et d'acétate d'éthyle et on obtient 6,4 g (rendement 65 %) du composé attendu, sous forme d'une poudre de couleur brun jaunâtre pâle, dont le point de fusion est de 194-196°C.

EXEMPLE 19Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 2'-phénoxyphényle.

a) On soumet au reflux pendant 90 minutes un mélange de 10 g d'o-phénoxyanisole, 80 ml d'acide iodhydrique (52 %), 80 ml d'acide acétique et 40 ml d'anhydrique acétique. On refroidit, puis on verse dans l'eau glacée pour déposer un précipité. On dissout le précipité dans de l'éther, lave la solution avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, une solution aqueuse de thiosulfate de sodium puis une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. On sèche la solution étherée sur du sulfate de sodium anhydre, élimine le solvant et obtient une matière solide jaune qu'on dissout dans l'acide acétique et qu'on agite. On verse le mélange dans de l'eau froide pour déposer des cristaux qu'on lave avec de l'eau puis du n-hexane et sèche à 80°C sous pression réduite, pour obtenir 7,8 g d'o-phénoxyphénol sous forme d'une poudre légèrement jaune.

RMN (CDCl₃) δ : 5,50 (1H, large s, OH)

6,60 - 7,40 (9H, m, protons aromatiques)

b) On agite à température ambiante pendant 24 heures un mélange de 7,5 g de chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique, 6 g d'o-phénoxyphénol, 6,5 g de dicyclohexylcarbodiimide et 80 ml de pyridine anhydre. Après élimination des matières insolubles, on chasse le solvant sous pression réduite, ajoute de l'eau au résidu, élimine par filtration les matières insolubles éventuelles, évapore le filtrat sous pression réduite, lave le résidu avec du benzène puis du benzène anhydre. Après séchage, on lave le résidu à deux reprises avec de l'éther anhydre et on obtient 9 g (rendement 69,2 %) du composé attendu, sous forme d'une poudre hygroscopique légèrement jaunâtre et dont le point de fusion est de 73-75°C.

IR $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} : 1755 (C=O)
 RMN (CD_3OD) δ : 1,70 - 2,56 (10H, m, protons de cyclohexane)
 3,00 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CH}_2$)
 6,80 - 7,40 (9H, m, protons aromatiques)

EXEMPLE 20Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 3'-trifluorométhylphényle.

On met en suspension dans 100 ml de pyridine anhydre un mélange de 10,0 g de chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique, 6,9 g de m-trifluorométhylphénol et 8,75 g de dicyclohexylcarbodiimide, on agite la suspension à température ambiante pendant 18 heures, élimine les matières insolubles, évapore le filtrat sous pression réduite et obtient des cristaux de couleur jaune pâle. On ajoute à ces cristaux 200 ml d'acide chlorhydrique 0,1N et agite le mélange pendant 1 heure pour former des cristaux qu'on lave dans de l'eau et qu'on recristallise dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther, ce qui donne 9,6 g (rendement 59,7 %) du composé attendu, sous forme d'aiguilles ayant un point de fusion de 88-91°C.

IR $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} : 1742 (C=O)
 RMN (CD_3OD) δ : 0,98 - 2,16 (10H, m, protons de cyclohexane)
 3,11 (2H, d, CH_2N)
 7,34 - 7,83 (4H, m, protons aromatiques)

EXEMPLE 21Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 2'-cyanophényle.

On met en suspension dans 100 ml de pyridine anhydre un mélange de 9,88 g de chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique, 5 g d'o-cyanophénol et 8,64 g de dicyclohexylcarbodiimide et on agite la suspension à température ambiante pendant 66 heures, puis élimine les matières insolubles par filtration, lave avec de la pyridine, combine le filtrat et la liqueur de lavage et évapore. On lave le résidu avec de l'acétate d'éthyle, le dissout dans 30 ml d'éthanol, élimine les matières insolubles, ajoute 10 ml d'eau au filtrat, refroidit le mélange et obtient 9,82 g du composé attendu, sous forme d'aiguilles incolores ayant un point de fusion de 102-105°C.

IR $\begin{matrix} \text{nujol} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} : 2250 (CN), 1760 (C=O)
 RMN (CD_3OD) δ : 0,9 - 2,8 (10H, m, protons de cyclohexane)
 3,01 (2H, d, J=6Hz, CH_2N)
 7,14 - 7,65 (4H, m, protons aromatiques)

EXEMPLE 22Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 4'-cyanophényle.

On met en suspension dans 100 ml de pyridine anhydre un mélange de 9,88 g de chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique, 5 g de p-cyanophénol et 8,64 g de dicyclohexylcarbodiimide, puis on agite la suspension à température ambiante pendant 18 heures, élimine les matières insolubles, lave le filtrat avec de la pyridine, puis avec de l'éther, ajoute 100 ml de méthanol aux cristaux obtenus et agite le mélange pendant 15 minutes. On élimine par filtration les matières insolubles éventuelles et refroidit le filtrat à -50°C pour déposer les matières insolubles qu'on sépare par filtration. On évapore le filtrat et obtient 7,7 g du composé attendu, sous forme de cristaux incolores ayant un point de fusion de $182-186^\circ\text{C}$.

IR $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} : 2225 (CN), 1735 (C=O)
 RMN (CD_3OD) δ : 0,9 - 2,8 (10H, m, protons de cyclohexane)
 3,08 (2H, d, J=6, 4Hz, CH_2N)
 7,30,d et 7,79d J=8Hz, chaque doublet représente 2 protons aromatiques)

EXEMPLE 23Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 5'-indanyle.

Dans une solution de 30 ml de pyridine anhydre et de 35 ml de diméthylformamide anhydre, on dissout un mélange de 5,6 g de chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique, 3,18 g de 5-hydroxyindane et 5,9 g de dicyclohexylcarbodiimide et on laisse la solution au repos à température ambiante pendant 16 heures. Après l'élimination des matières insolubles, on évapore le filtrat sous pression réduite, ajoute 50 ml d'acide chlorhydrique 0,1N au résidu obtenu et obtient des cristaux qu'on recristallise dans l'isopropanol, ce qui donne 4,39 g (rendement 53 %) du composé attendu, ayant un point de fusion de $157-159^\circ\text{C}$.

IR $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} : 1760 (C=O)

EXEMPLE 24

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 7'-(2'-oxochroményle).

Dans une solution de 35 ml de diméthylformamide anhydre et 30 ml de pyridine anhydre, on dissout un mélange de 5,6 g de chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique, 3,84 g de 7-hydroxycoumarine et 5,9 g de dicyclohexylcarbodiimide et on laisse la solution au repos pendant 16 heures à température ambiante, puis on élimine les matières insolubles, évapore le filtrat sous pression réduite, ajoute 50 ml d'eau au résidu pour obtenir des cristaux que l'on recristallise dans un mélange d'isopropanol et de méthanol, ce qui donne 6,04 g (rendement 72 %) du composé attendu dont le point de fusion est de 179-181°C.

$$\text{IR} \begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{cm}^{-1} \\ \text{max} \end{matrix} : 1740, 1762 \text{ (C=O)}$$

EXEMPLE 25

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 4'-indolyle.

Dans une solution de 25 ml de pyridine anhydre et 25 ml de diméthylformamide anhydre, on dissout un mélange de 5,2 g de chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique, 2,93 g de 4-hydroxyindole et 5,0 g de dicyclohexylcarbodiimide et on laisse la solution au repos pendant 6 heures à température ambiante, puis on élimine les matières insolubles, évapore le filtrat sous pression réduite, ajoute au résidu 20 ml d'isopropanol et 1 ml d'eau et laisse le mélange au repos pendant 1 à 2 heures. On élimine les matières insolubles par filtration. évapore le filtrat sous pression réduite, ajoute de l'eau au résidu pour former des cristaux qu'on recristallise dans l'éthanol pour obtenir 5,22 g (rendement 67,5 %) du composé attendu dont le point de fusion est de 182-183°C.

$$\text{IR} \begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{cm}^{-1} \\ \text{max} \end{matrix} : 1740 \text{ (C=O)}$$

EXEMPLE 26

Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 8'-quinolyle.

Dans une solution de 30 ml de pyridine anhydre et 30 ml de diméthylformamide anhydre, on dissout un mélange de 5,2 g de chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique, 3,19 g de 8-hydroxyquinoléine et 5,0 g de dicyclohexylcarbodiimide et on laisse la solution au repos pendant

16 heures à température ambiante, puis on élimine les matières insolubles, évapore le filtrat sous pression réduite et ajoute au résidu 50 ml d'acétate d'éthyle et 100 ml d'acide chlorhydrique 0,1N. On lave la couche aqueuse avec de l'acétate d'éthyle et évapore pour obtenir 5,4 g du composé attendu, sous
 5 forme d'un sirop verdâtre.

EXEMPLE 27Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 3'-flavonyle.

On ajoute un mélange de 9,89 g de chlorhydrate d'acide trans-4-guanidino-
 10 méthylcyclohexanecarboxylique, 10,1 g de 3-hydroxyflavone et 8,66 g de dicyclohexylcarbodiimide à 100 ml de pyridine anhydre, on agite le mélange résultant à température ambiante pendant 16 heures, filtre pour éliminer les matières insolubles qu'on lave avec de la pyridine, on combine le filtrat et la liqueur de lavage et on évapore. On ajoute au résidu de l'acide chlorhydrique 0,1N
 15 et lave le mélange avec de l'acétate d'éthyle. On concentre la couche aqueuse à 30 ml et on laisse au repos pendant 16 heures dans un réfrigérateur pour obtenir 1 g du composé attendu, sous forme d'aiguilles incolores ayant un point de fusion de 201-203°C.

20

IR $\left(\begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right) \text{cm}^{-1}$: 1768 (C=O)

RMN (CD_3OD) δ : 1,98 - 2,66 (10H, m, protons de cyclohexane)
 3,06 (2H, d, J=6,0Hz, CH_2N)
 7,22 - 8,14 (9H, m, protons aromatiques)

EXEMPLE 28Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 4'-chloronaphtyle.

On met en suspension dans 42 ml de pyridine anhydre un mélange de 3,3 g de chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique, 2,5 g
 30 de 4-chloronaphtol et 3,2 g de dicyclohexylcarbodiimide et on agite la suspension à température ambiante pendant 48 heures, élimine les matières insolubles, concentre le filtrat, ajoute au résidu 42 ml d'acide chlorhydrique 0,1N, agite le mélange à température ambiante pendant 30 minutes pour obtenir des cristaux et lave ces cristaux avec de l'éther puis les recristallise dans un mélange
 35 d'éthanol et d'éther et obtient 4,2 g (rendement 75,7 %) du composé attendu dont le point de fusion est de 200-201,5°C.

IR $\left(\begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right) \text{cm}^{-1}$: 1755 (C=O)

EXEMPLE 29Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 2'-(1'-nitro)naphthyle.

On met en suspension dans 100 ml de pyridine anhydre un mélange de
 5 10,0 g de chlorhydrate d'acide trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique,
 8,0 g de 1-nitro-2-naphtol et 8,75 g de dicyclohexylcarbodiimide, on agite
 la suspension à température ambiante pendant 15 heures, élimine les matières
 insolubles éventuelles, concentre le filtrat sous pression réduite, ajoute au
 résidu 200 ml d'acide chlorhydrique et agite pendant une heure pour obtenir
 10 des cristaux. On lave les cristaux avec de l'eau, puis avec de l'acétate d'é-
 thyle et les sèche. On met en suspension les cristaux dans un mélange d'eau
 et de chloroforme, agite la suspension pendant 16 heures et obtient des cris-
 taux qu'on lave avec de l'eau puis avec de l'acétate d'éthyle puis que l'on
 sèche pour obtenir 14 g du composé attendu ayant un point de fusion de 159-
 15 160,5°C.

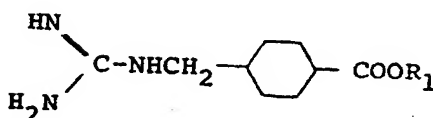
IR $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} : 1762 (C=O)

20 RMN (DMSO-d₆) : 0,96 - 2,08 (10H, m, protons de cyclohexane)
 3,08 (2H, d, CH₂N)
 7,10 - 7,78 (6H, m, protons aromatiques)

Il va de soi que l'on peut apporter diverses modifications aux modes de
 mise en oeuvre qui viennent d'être décrits, sans pour autant sortir du cadre
 de l'invention.

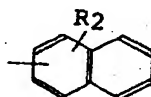
REVENDICATIONS

1. Dérivé d'acide guanidinocyclohexanecarboxylique, caractérisé en ce qu'il répond à la formule :



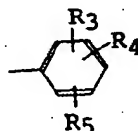
dans laquelle R_1 représente :

- un radical indanyle, indolyle, quinolyle ou chromonyle ;
- un groupe de formule :



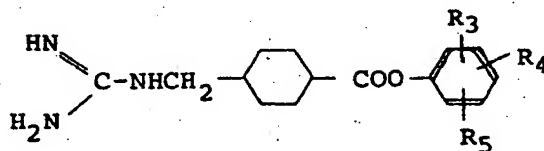
dans laquelle R_2 représente un atome d'halogène ou un groupe nitro; ou

- un groupe de formule :



dans laquelle R_3 représente un atome d'halogène ou un radical alkyle, nitro, cyano, acétamino, aminosulfonyle, benzoyle, phénoxy ou trifluorométhyle, R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkyle et R_5 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkyle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel dérivé.

2. Dérivé d'acide guanidinocyclohexanecarboxylique, caractérisé en ce qu'il répond à la formule :



dans laquelle R_3 représente un atome d'halogène ou un radical alkyle, nitro, cyano, acétamino, aminosulfonyle, benzoyle, phénoxy ou trifluorométhyle, R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkyle et R_5 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkyle ; ou un sel

pharmaceutiquement acceptable d'un tel dérivé.

3. Chlorhydrate de trans-4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylate de 4'-t-butylphényle.

5 4. Procédé de préparation du dérivé défini à la revendication 1, 2, ou 3, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un acide 4-guanidinométhylcyclohexanecarboxylique ou un dérivé réactif de celui-ci, avec un composé de formule :



10 dans laquelle R_1 est tel que défini à la revendication 1 ou un dérivé réactif d'un tel composé.

5. Médicament notamment à effet inhibiteur sur les protéases de sérine et à effet anti-allergique, caractérisé en ce qu'il est constitué par le dérivé ou sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.

15 6. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient à titre de principe actif un dérivé ou sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

THIS PAGE BLANK (USPTO)